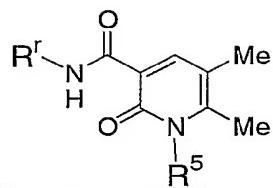
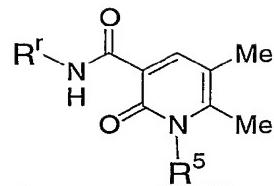


表 1 4 1



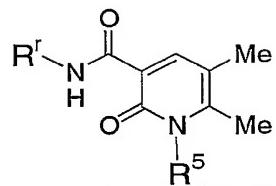
化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>5</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )
11-001		nBu	1.01 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.42-1.54 (m, 2H), 1.65-1.79 (m, 2H), 1.79 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.13 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.26-7.38 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 10.40 (br s, 1H).
11-002		Bn	1.79 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 5.50(br s, 2H), 7.09-7.47 (m, 10H), 8.85 (s, 1H), 10.35 (br s, 1H).
11-003		cyclohexyl	1.05-1.32 (m, 4H), 1.58-1.91 (m, 7H), 1.79 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.01 (br s, 2H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 10.89 (br s, 1H).
11-004		cyclohexyl	1.00-1.30 (m, 4H), 1.55-1.90 (m, 7H), 2.18 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.89-4.00 (m, 2H), 4.03 (br s, 2H), 5.26-5.32 (m, 1H), 7.26-7.43 (m, 5H), 8.33 (s, 1H), 10.72 (br d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H).
11-005		cyclohexyl	1.00-1.30 (m, 4H), 1.60-1.92 (m, 7H), 2.17 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.90 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.04 (br s, 2H), 5.50-5.56 (m, 1H), 7.26-7.44 (m, 5H), 8.30 (s, 1H), 10.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H).
11-006		cyclohexyl	1.00-1.30 (m, 4H), 1.56-1.88 (m, 7H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.71 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.46 (quint, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 4.03 (br s, 2H), 7.14-7.30 (m, 5H), 8.32 (s, 1H), 9.98 (br s, 1H).
11-007		nBu	0.99 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.39-1.51 (m, 2H), 1.62-1.73 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.89-4.00 (m, 2H), 4.12 (dd, <i>J</i> = 9.0 Hz, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 5.26-5.32 (m, 1H), 7.26-7.43 (m, 5H), 8.82 (s, 1H), 10.72 (br d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H).
11-008		nBu	1.00 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.41-1.53 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.91 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 4.13 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 5.50-5.57 (m, 1H), 7.28-7.45 (m, 5H), 8.30 (s, 1H), 10.73 (br d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H).
11-009		cyclohexyl	0.84 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H), 1.06-1.85 (m, 21H), 2.17 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.00 (br s, 2H), 4.09-4.18 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.77 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H).

表 1 4 2



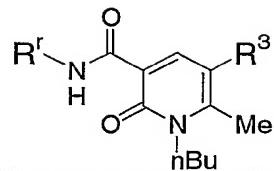
化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>5</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )
11-010			0.60-0.65 (m, 2H), 0.77-0.84 (m, 2H), 1.05-1.26 (m, 5H), 1.59-1.85 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.89-2.98 (m, 1H), 4.00 (br s, 2H), 8.32 (s, 1H), 9.89 (br s, 1H).
11-011			0.86-2.19 (m, 15H), 2.19 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.72-2.91 (m, 2H), 3.94 (br s, 2H), 5.37-5.44 (m, 1H), 7.06-7.16 (m, 3H), 7.34-7.87 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 10.22 (br d, J = 8.7 Hz, 1H).
11-012			0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.06-1.85 (m, 14H), 2.18 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.20-3.29 (m, 1H), 3.34-3.42 (m, 1H), 4.03 (br s, 2H), 8.32 (s, 1H), 9.95 (br s, 1H).
11-013			0.98 (s, 9H), 1.07-1.23 (m, 5H), 1.62-1.83 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.26 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.03 (br s, 2H), 8.33 (s, 1H), 10.06 (br s, 1H).
11-014			1.05-1.23 (m, 5H), 1.62-1.87 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.00 (br s, 2H), 4.62 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 6.25-6.31 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 10.23 (br s, 1H).
11-015			0.88 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.16-1.30 (m, 1H), 1.35-1.48 (m, 1H), 1.89-2.00 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.03 (br s, 1H), 4.64 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.20-7.38 (m, 5H), 8.37 (s, 1H), 10.30 (br s, 1H).
11-016			0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.17-1.32 (m, 1H), 1.35-1.49 (m, 1H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.93 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.62-3.69 (m, 2H), 4.06 (br s, 2H), 7.17-7.31 (m, 5H), 8.33 (s, 1H), 10.03 (br s, 1H).
11-017			0.98 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.34 (br s, 2H), 7.20-7.37 (m, 5H), 8.34 (s, 1H), 10.31 (br s, 1H).
11-018			0.99 (s, 9H), 2.17 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.91 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.68-3.70 (m, 2H), 7.16-7.31 (m, 5H), 8.80 (s, 1H), 10.01 (br s, 1H).
11-019			2.19 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 4.63 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.84 (s, 2H), 6.88 (m, 2H), 7.21-7.87 (m, 6H), 8.38 (s, 1H), 10.18 (br s, 1H).

表 1 4 3



化合物 No.	R <sup>r</sup>	R <sup>5</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )
11-020			2.19 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.92 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.62-3.69 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 6.35 (m, 2H), 7.17-7.32 (m, 5H), 7.35 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.92 (br s, 1H).
11-021			0.45-0.66 (m, 4H), 1.08-1.18 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.11 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 4.64 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 7.20-7.38 (m, 5H), 8.36 (s, 1H), 10.31 (br s, 1H).
11-022			0.47-0.61 (m, 4H), 1.09-1.17 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.93 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 3.63-6.70 (m, 2H), 4.12 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 7.17-7.32 (m, 5H), 8.33 (s, 1H), 10.03 (br s, 1H).
11-023	H	nBu	1.00 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.40-1.53 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 4.13 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 5.73 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.62 (br s, 1H).
11-024			1.05-1.26 (m, 6H), 1.66-1.77 (m, 4H), 1.83-1.92 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.08 (br s, 2H), 4.97 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 7.50 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.02-8.06 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 10.78 (br s, 1H).
11-025		Bn	2.19 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 4.98 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 5.52 (br s, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.29-7.36 (m, 3H), 7.50 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 10.74 (br s, 1H).

表 1 4 4



化合物 No.	$\text{R}^r$	$\text{R}^3$	$^1\text{H-NMR (CDCl}_3)$
12-001			1.04 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.42-1.54 (m, 2H), 1.67-1.78 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.65-3.72 (m, 2H), 4.12-4.18 (m, 8H), 8.29 (s, 1H), 9.91 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H).
12-002			1.04 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.43-1.55 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 3.67-3.74 (m, 2H), 4.18 (t, $J = 7.9$ Hz, 3H), 6.55 (m, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H), 7.19-7.46 (m, 8H), 8.50 (s, 1H), 8.79 (brs, 1H), 10.14 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H).
12-003		Et	0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.38-1.51 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.53 (quint, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.09 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.64 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.20-7.38 (m, 5H), 8.38 (s, 1H), 10.30 (br s, 1H).
12-004		Et	1.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.52 (quint, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.63-3.70 (m, 2H), 4.11 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.17-7.32 (m, 5H), 8.35 (s, 1H), 10.04 (br s, 1H).

表 1 4 5

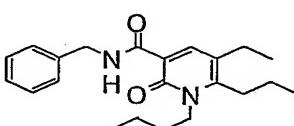
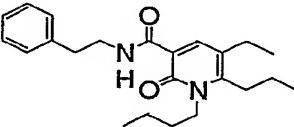
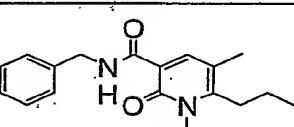
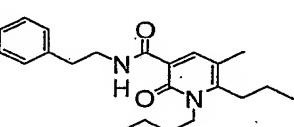
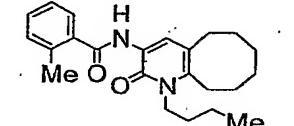
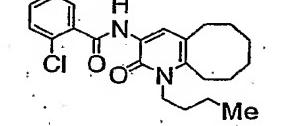
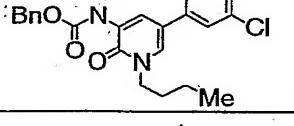
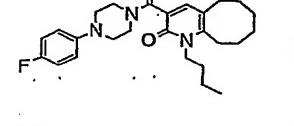
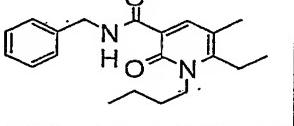
化合物 No.	構造	$\Delta$ H-NMR ( $CDCl_3$ )
13-001		0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.38-1.50 (m, 2H), 1.53-1.72 (m, 4H), 2.50 (quint, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.62-2.68 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 4.64 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.23-7.37 (m, 5H), 8.40 (s, 1H), 10.32 (br s, 1H).
13-002		1.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.54-1.73 (m, 4H), 2.50 (quint, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.62-2.68 (m, 2H), 2.93 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.63-3.70 (m, 2H), 4.04-4.10 (m, 2H), 7.18-7.32 (m, 5H), 8.37 (s, 1H), 10.06 (br s, 1H).
13-003		0.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.38-1.50 (m, 2H), 1.53-1.72 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.62-2.68 (m, 2H), 4.04-4.10 (m, 2H), 4.64 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.21-7.38 (m, 5H), 8.35 (s, 1H), 10.30 (br s, 1H).
13-004		1.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.53-1.72 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.62-2.68 (m, 2H), 2.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.63-3.70 (m, 2H), 4.04-4.10 (m, 2H), 7.18-7.32 (m, 5H), 8.31 (s, 1H), 10.03 (br s, 1H).
13-005		0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.38-1.53 (m, 6H), 1.62-1.72 (m, 6H), 2.54 (s, 3H), 2.62 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.21-7.38 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.79 (br s, 1H).
13-006		0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.38-1.53 (m, 6H), 1.62-1.75 (m, 6H), 2.62 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.32-7.47 (m, 3H), 7.72-7.75 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.18 (br s, 1H).
13-007		0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.34-1.46 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 4.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.06 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.23-7.40 (m, 8H), 7.95 (s, 1H), 8.15 (br s, 1H).
13-008		0.96 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.36-1.56 (m, 6H), 1.58-1.71 (m, 4H), 1.71-1.81 (m, 2H), 2.57 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.08-3.20 (m, 2H), 3.18 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.06 (tlike, 2H), 6.87-7.00 (m, 5H).
13-009		0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.36-1.51 (m, 2H), 1.61-1.72 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.73 (quint, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.08 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.64 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.20-7.39 (m, 5H), 8.35 (s, 1H), 10.03 (br s, 1H).

表 1 4 6

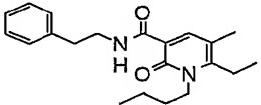
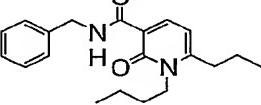
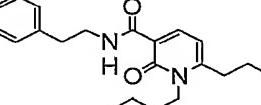
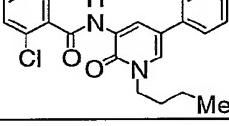
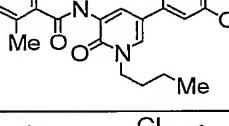
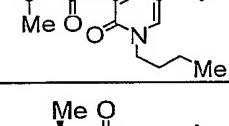
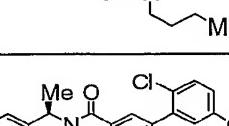
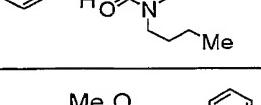
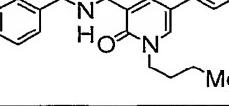
化合物 No.	構造	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )
13-010		1.00 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.23 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.73 (quint, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.93 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.63-3.70 (m, 2H), 4.08 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.17-7.32 (m, 5H), 8.81 (s, 1H), 10.03 (br s, 1H).
13-011		0.98 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.38-1.50 (m, 2H), 1.61-1.77 (m, 4H), 2.66 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 4.05 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 4.64 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 6.28 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 8.44 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 10.21 (br s, 1H).
13-012		1.00 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.39-1.55 (m, 2H), 1.61-1.77 (m, 4H), 2.66 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 2.93 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.06 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.27 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.18-7.32 (m, 5H), 8.41 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 9.95 (br s, 1H).
13-013		0.98 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 1.37-1.49 (m, 2H), 1.76-1.86 (m, 2H), 4.08 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.32-7.54 (m, 8H), 7.76-7.79 (m, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H).
13-014		0.99 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 1.38-1.50 (m, 2H), 1.60 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz), 1.77-1.87 (m, 2H), 4.09 (dt, <i>J</i> = 7.1, 8.7 Hz, 2H), 5.32 (dt, <i>J</i> = 7.3, 7.0 Hz, 1H), 7.21-7.48 (m, 5H), 7.69 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.83 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 10.29 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz).
13-015		0.98 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 1.37-1.49 (m, 2H), 1.76-1.86 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 4.06 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.18-7.59 (m, 4H), 8.70 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.84 (br s, 1H).
13-016		0.98 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 1.38-1.46 (m, 2H), 1.57 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.70-1.80 (m, 2H), 3.97 (dt, <i>J</i> = 4.3, 7.0 Hz, 2H), 5.29 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.21-7.40 (m, 5H), 7.69 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 10.08 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H).
13-017		0.99 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 1.37-1.49 (m, 2H), 1.59 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.77-1.87 (m, 2H), 4.00-4.15 (m, 2H), 5.31 (dt, <i>J</i> = 7.6, 7.3 Hz, 1H), 7.21-7.43 (m, 3H), 7.65 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 10.19 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H).
13-018		0.99 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 1.38-1.50 (m, 2H), 1.60 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz), 1.77-1.87 (m, 2H), 4.09 (dt, <i>J</i> = 7.1, 8.7 Hz, 2H), 5.32 (dt, <i>J</i> = 7.3, 7.0 Hz, 1H), 7.21-7.48 (m, 5H), 7.69 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.83 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 10.29 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz).

表 1 4 7

化合物 No.	構造	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )
13-019		0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.23-1.71 (m, 12H), 2.41 (br t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.68 (br t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.70-4.00 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 7.11-7.61 (m, 6H).
13-020		0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.39-1.73 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.63-2.69 (m, 2H), 3.89-3.99 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 5.26-5.32 (m, 1H), 7.27-7.43 (m, 5H), 8.31 (s, 1H), 10.72 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H).
13-021		0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.39-1.52 (m, 2H), 1.63-1.74 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.74 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.89-4.00 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 5.26-5.32 (m, 1H), 7.26-7.43 (m, 5H), 8.32 (s, 1H), 10.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H).
13-022		1.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.19-1.26 (m, 2H), 1.45 (sextet, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.52-1.62 (m, 1H), 1.72 (quint, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.81-1.87 (m, 1H), 1.92-2.07 (m, 2H), 3.40 (br s, 1H), 3.47 (br s, 1H), 3.89-3.99 (m, 1H), 4.17-4.26 (m, 1H), 4.57-4.71 (m, 2H), 7.20-7.38 (m, 5H), 8.44 (s, 1H), 10.80 (br s, 1H).
13-023		1.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.18-1.80 (m, 4H), 1.43-1.60 (m, 2H), 1.64-1.81 (m, 2H), 1.78 (s, 6H), 1.89-2.05 (m, 2H), 3.33 (br s, 1H), 3.47 (br s, 1H), 3.92-4.01 (m, 1H), 4.21-4.31 (m, 1H), 7.24-7.32 (m, 3H), 7.43-7.46 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 10.42 (br s, 1H).
13-024		1.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.17-1.26 (m, 2H), 1.39-1.60 (m, 4H), 1.55 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H), 1.68-1.85 (m, 2H), 1.90-2.07 (m, 2H), 3.37 (br s, 1H), 3.47 (br s, 1H), 3.88-4.01 (m, 1H), 4.17-4.30 (m, 1H), 5.30 (quint, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.18-7.41 (m, 5H), 8.40 (s, 1H), 10.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).
13-025		1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.19-1.26 (m, 1H), 1.41-2.10 (m, 9H), 3.39 (br s, 1H), 3.49 (br s, 1H), 3.89-3.99 (m, 3H), 4.20-4.30 (m, 1H), 5.29 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.26-7.43 (m, 5H), 8.40 (s, 1H), 10.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H).
13-026		1.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.20-1.31 (m, 2H), 1.41-1.55 (m, 2H), 1.70-1.88 (m, 4H), 1.90-2.08 (m, 2H), 3.38 (br s, 1H), 3.48 (br s, 1H), 3.90 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.95-4.02 (m, 1H), 4.20-4.31 (m, 1H), 5.50-5.58 (m, 1H), 7.26-7.44 (m, 5H), 8.39 (s, 1H), 10.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).
13-027		1.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.40-1.72 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.63-2.68 (m, 2H), 3.90 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.11 (br s, 2H), 5.54 (s, 1H), 7.26-7.44 (m, 5H), 8.30 (s, 1H), 10.74 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

表 14.8.

化合物 No.	構造	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )
13-028		1.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.41-1.53 (m, 2H), 1.65-1.78 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.74 (quint, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.11 (br s, 2H), 5.50-5.57 (m, 1H), 7.26-7.44 (m, 5H), 8.30 (s, 1H), 10.74 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H).
13-029		0.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.11 (sextet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.54 (quint, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 3.70-3.86 (m, 2H), 5.34 (quint, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.17-7.58 (m, 10H), 8.43 (s, 1H), 10.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).
13-030		0.72 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.12 (sextet, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.57 (quint, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.82 (s, 6H), 3.81 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.16-7.57 (m, 10H), 8.37 (s, 1H), 10.49 (br s, 1H).
13-031		0.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.10 (sextet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.54 (quint, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.88 (s, 3H), 3.76-3.86 (m, 2H), 3.91-4.03 (m, 2H), 5.29-5.36 (m, 1H), 7.16-7.57 (m, 10H), 8.48 (s, 1H), 10.82 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H).
13-032		0.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.01 (s, 9H), 1.11 (sextet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.54 (quint, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.83 (s, 3H), 3.29 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.20-7.67 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 10.15 (br s, 1H).
13-033		0.71 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.11 (sextet, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.56 (quint, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.82 (s, 3H), 3.81 (dd, $J = 6.0$ Hz, 3.6 Hz, 2H), 3.93 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.53-5.61 (m, 1H), 7.19-7.57 (m, 10H), 8.44 (s, 1H), 10.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).
13-034		0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.45 (sextet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.64-1.77 (m, 4H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.60 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.00-4.10 (m, 2H), 5.30 (quint, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.19-7.42 (m, 5H), 8.23 (s, 1H), 10.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H).
13-035		0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.44 (sextet, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.69-1.80 (m, 2H), 1.83-1.93 (m, 2H), 2.62 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.89-3.98 (m, 2H), 4.00-4.08 (m, 2H), 5.25-5.32 (m, 1H), 7.27-7.43 (m, 5H), 8.27 (s, 1H), 10.75 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H).
13-036		0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.45 (sextet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.62-1.78 (m, 4H), 1.83-1.93 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.91 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.50-5.58 (m, 1H), 7.27-7.45 (m, 5H), 8.23 (s, 1H), 10.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H).

表 1 4 9

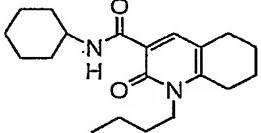
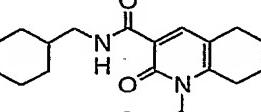
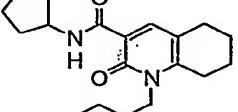
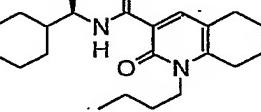
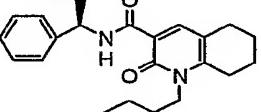
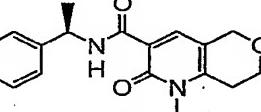
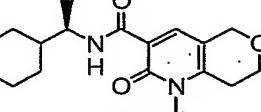
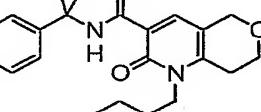
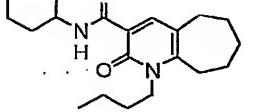
化合物 No.	構造	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )
13-037		0.99 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.18-1.51 (m, 8H), 1.61-1.77 (m, 6H), 1.83-1.92 (m, 2H), 1.96-2.02 (m, 2H), 2.61 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.73 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.90-4.01 (m, 1H), 4.03 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 9.86 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H).
13-038		0.99 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.13-1.30 (m, 2H), 1.45 (sextet, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.59-1.92 (m, 15H), 2.61 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.74 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.28 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.04 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 9.96 (br s, 1H).
13-039		0.98 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.44 (sextet, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.52-1.78 (m, 10H), 1.82-1.91 (m, 2H), 1.99-2.11 (m, 2H), 2.61 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.73 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.02 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 4.36 (sextet, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.91 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H).
13-040		0.99 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.05-1.29 (m, 6H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 1.45 (sextet, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.59-1.92 (m, 11H), 2.61 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.73 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.98-4.13 (m, 1H+2H), 8.24 (s, 1H), 9.85 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H).
13-041		0.99 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.45 (sextet, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.60-1.78 (m, 4H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.61 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.75 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.70 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.06 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 5.38-5.46 (m, 1H), 7.26-7.45 (m, 5H), 8.23 (s, 1H), 10.73 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H).
13-042		0.99 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.45 (sextet, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.58 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.68 (quint, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.82 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.00 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.05 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 5.29 (quint, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.23-7.42 (m, 5H), 8.17 (s, 1H), 10.25 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H).
13-043		0.99 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.03-1.30 (m, 4H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 1.45 (sextet, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.60-1.84 (m, 9H), 2.82 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.92-4.13 (m, 5H), 4.59 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 9.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H).
13-044		1.01 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.47 (sextet, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.71 (quint, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.79 (s, 6H), 2.82 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.00 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.05 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 7.26-7.34 (m, 3H), 7.42-7.46 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 10.34 (br s, 1H).
13-045		0.99 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.19-1.52 (m, 8H), 1.62-1.79 (m, 8H), 1.80-1.88 (m, 2H), 1.91-2.02 (m, 2H), 2.71 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.93 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.93-4.02 (m, 1H), 4.16 (br t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 9.86 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H).

表 150

化合物 No.	構造	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )
13-046		1.00 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.47 (sextet, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.63-1.74 (m, 6H), 1.83-1.90 (m, 2H), 2.72 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.96 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.23 (br t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.96 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 7.50 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 10.79 (br s, 1H).
13-047		0.99 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.22-1.49 (m, 6H), 1.60-1.78 (m, 6H), 1.94-2.01 (m, 2H), 2.82 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.91-4.05 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 9.79 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H).
13-048		0.98 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.10-1.29 (m, 6H), 1.40-1.56 (m, 8H), 1.65-1.82 (m, 8H), 1.93 (br t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 2.66 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.93 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.78-3.87 (m, 2H), 4.00-4.12 (m, 1H), 4.16 (br t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.29 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H).
13-049		0.99 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.46 (sextet, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.61-1.73 (m, 6H), 1.87 (sextet, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.74 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.96 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.19 (br t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.68 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.43 (br s, 1H).
13-050		0.99 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.45 (sextet, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.63-1.79 (m, 4H), 1.89 (quint, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.63 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.76 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.05 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 4.68 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 10.44 (br s, 1H).

## 試験例

上記化合物を使用して、以下の試験を行った。

### 試験例 1 ヒトカンナビノイド受容体結合阻害実験

ヒトカンナビノイド受容体は、CB1 又は CB2 受容体を安定発現させた CHO 細胞の膜画分を用いた。調製した膜標品と披検化合物、及び 38,000 dpm の [<sup>3</sup>H]CP55940（終濃度 0.5 nM：NEN Life Science Products 社製）をアッセイ緩衝液（0.5% 牛血清アルブミンを含む 50 mM Tris-HCl 緩衝液（pH 7.4）、1 mM EDTA、3 mM MgCl<sub>2</sub>）中で、25°C、2 時間のインキュベーションを行なった。インキュベーションの後、1% ポリエチレンイミン処理したグラスフィルターにて濾過、0.1% BSA を含む 50 mM Tris-HCl 緩衝液（pH 7.4）にて洗浄後、液体シンチレーションカウンターにてグラスフィルター上の放射活性を求めた。非特異的結合は 10 μM の WIN55212-2（US 5081122 記載のカンナビノイド受容体アゴニスト、Sigma 社製）存在下で測定し、特異的結合に対する被検化合物の 50% 阻害濃度（IC<sub>50</sub> 値）を求めた。披検化合物の Ki 値は、得られた IC<sub>50</sub> 値と [<sup>3</sup>H]CP55940 の Kd 値から算出した。

表 151

化合物	Ki (nM)	
	CB1受容体	CB2受容体
I-5	>5000	61
I-23	>5000	29
I-50	>5000	39
I-51	n.t.	23
I-52	n.t.	35
I-56	n.t.	54
I-6	>5000	9
I-57	4134	6
I-69	n.t.	33
I-60	2097	18
I-62	n.t.	44
I-63	n.t.	43
I-74	n.t.	48

I-77	n.t.	53
I-84	>5000	35
I-85	n.t.	25

n.t.: not tested

表 152

化合物	Ki (nM)	
	CB1受容体	CB2受容体
II-13	n.t.	6
II-14	>5000	2
II-17	n.t.	8
II-39	906	2
II-40	n.t.	0.5
II-41	n.t.	1
II-42	>5000	0.3
II-44	321	1.1
II-45	386	1.2
II-46	3226	2
II-49	1116	2.9
II-74	704	1.2
II-78	1015	8
II-80	>5000	2.2
II-88	n.t.	8
II-89	n.t.	8
II-92	1312	6
II-93	1537	3

n.t.: not tested

表 153

化合物	Ki (nM)		化合物	Ki (nM)	
	CB1受容体	CB2受容体		CB1受容体	CB2受容体
2-004	nt	101	4-062	>5000	4
3-010	nt	57	4-101	890	1.5
3-038	1252	12	4-102	908	1.6
4-001	2851	28	4-104	54	6
4-002	746	17	4-105	91	2.1
4-003	680	44	4-301	1769	8
4-052	1497	24	4-302	>5000	10
4-053	254	6	4-310	512	9
4-054	482	6	5-005	391	16
4-056	551	8	5-006	390	14
4-061	124	2.5			

## 試験例 2 カンナビノイド受容体を介する cAMP 生成阻害実験

ヒト CB1 又は CB2 受容体を発現させた CHO 細胞に、被検化合物を添加し 15 分間インキュベーションの後、フォルスコリン（終濃度 4  $\mu$ M、SIGMA 社）を加えて 20 分間インキュベーションした。1N HCl を添加して反応を停止させた後、上清中の cAMP 量を Cyclic AMP kit (シーアイエス ダイアグノスティック社製) を用いて測定した。フォルスコリン刺激による cAMP 生成をフォルスコリン無刺激に対して 100% とし、50% の抑制作用を示す被検化合物の濃度 ( $IC_{50}$  値) を求めた。表に示すとおり、被検化合物は、CB1 又は CB2 受容体に対してアゴニスト作用を示した。

表 1 5 4

化合物	CB2受容体 IC <sub>50</sub> (nM)
I-5	6.5
I-23	2.6
I-51	2.8
I-6	2.7
I-57	5.5

表 1 5 5

化合物	CB2受容体 IC <sub>50</sub> (nM)
I-46	5.4
I-39	13.7
I-49	2.2
I-74	1.6
I-92	<0.2
I-93	0.6

5 表 1 5 6

化合物	CB2受容体 IC <sub>50</sub> (nM)
3-038	28.6
4-001	64.2
4-053	7.9
4-054	4.2
4-056	4.3
4-061	2.3
4-062	1.3
4-101	1.4
4-102	1.7
4-104	9.8

表 157

化合物	CB1 受容体 IC <sub>50</sub> (nM)
3-109	2.7
11-001	1.2
11-002	0.4
13-006	1.6
11-011	0.6
11-012	7.8
11-013	7.5
13-023	0.3
10-041	3.5
10-045	1.2
13-030	0.7
10-050	2.0
10-058	2.4
10-059	6.1
13-044	1.8
10-089	9.4
10-103	6.3

本発明化合物について、さらに試験例 3、4 及び 5 を行った。

#### 試験例 3 マウスカンナビノイド受容体結合阻害実験

マウスカンナビノイド受容体は、CB1 及び CB2 受容体が豊富に存在する組織として、それぞれマウス脳膜画分及び脾臓膜画分を用いた(C57BL/6J マウス)。受容体結合阻害実験は、試験例 1 に示す方法に順じて行なった。

#### 試験例 4 ICR 系マウスにおける Compound 48/80 誘発痒みに対する抑制効果

Inagaki らの方法 (Eur J Pharmacol 1999;367:361-371)を一部改変して実験を行った。即ち、雌性 ICR 系マウスの予め剃毛した背部に compound 48/80 (3 µg/50 µl/site) を皮内注射して反応を惹起し、その直後から観察される注射部位への後肢での引っ搔き回数を 30 分間に渡ってカウントした。なお、マウスは一度の動作で数回連続して引っ搔くため、その一連の動作を 1 回とカウントした。披検化合物は、ゴマ油溶液、又は 0.5%メチルセルロース懸濁液にて一度に経口投与した後、あらかじめ設定した最高血中濃度が得られる時間に compound 48/80 の接種により痒みを惹起した。痒み抑制の評価は、化合物投与群の引っ搔き回数と媒体投与群における

る引っ搔き回数とを比較することにより行った。有意差検定は Dunnett's test で行い、有意水準は 5%とした。表に示すように、マリファナの活性本体である  $\Delta^9$ -テトラヒドロカンナビノール、及びカンナビノイド受容体にアゴニスト作用を示す基本骨格の異なる 3 系統の披検化合物は、compound 48/80 によって誘発される痒みを抑制した。

表 158

化合物	結合試験 : Ki 値(nM)		CAMP 抑制 : IC50(nM)		抗搔痒効果(%) 100 mg/kg(p.o.)
	脳(CB1)	脾臓 (CB2)	CB1	CB2	
I-270	80	1.2	68.7	7.9	98**
II-86	12	1.1	16.8	1	98**
4-101	35	0.6	60.3	1.4	81**
10-035	12	0.1	29.0	0.2	93**
WIN55212-2	7	6	12.2	1.1	70*
THC	40	9.2	11.4	6.6	98***#

\*p < 0.05, \*\*p < 0.01, # 10 mg/kg(i.p.)

## 試験例 5 カンナビノイド受容体アゴニストの痒み抑制作用に対する拮抗実験

上記の実施例で認められた compound 48/80 誘発痒みに対する披検化合物の抑制作用について、公知のカンナビノイド 1 型受容体アンタゴニストの SR141716A と、2 型受容体アンタゴニストの SR144528 を用いることにより、その受容体特異性について評価を行なった。評価は、SR141716A 又は SR144528 のそれぞれを披検化合物の投与の 1 時間前にマウスに経口投与した後、実施例 1 と同様の方法で披検化合物の compound 48/80 誘発痒みに対する効果を検討した。有意差検定は Welch's t-test で行い、有意水準は 5%とした。図 1 に示すように、I-270 の compound 48/80 誘発痒みに対する抑制効果は、カンナビノイド 1 型受容体アンタゴニストの SR141716A によって拮抗された。このことから、CB1 受容体を介して痒み抑制作用が発揮されていることが確認された。

また、CB2受容体への選択性が高い化合物による抗搔痒作用は、カンナビノイド2型受容体アンタゴニストのSR144528によって拮抗されることも、上記同様に確認した。このことから、CB2受容体を介しても抗搔痒作用が発揮されることが確認された。

5 これらの結果は、CB1及び／又はCB2受容体アゴニストが、抗搔痒剤（かゆみの抑制剤）として有効であることを示すものである。

#### 製剤例

以下に示す製剤例1～8は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。「活性成分」なる用語は、本発明化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、それらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を意味する。

#### 製剤例1

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

	用量
	<u>(m g / カプセル)</u>
活性成分	2 5 0
デンブン（乾燥）	2 0 0
ステアリン酸マグネシウム	1 0
20 合計	4 6 0 m g

#### 製剤例2

錠剤は下記の成分を用いて製造する：

	用量
	<u>(m g / 錠剤)</u>
活性成分	2 5 0
セルロース（微結晶）	4 0 0
二酸化ケイ素（ヒューム）	1 0

ステアリン酸	5
合計	6 6 5 m g

成分を混合し、圧縮して各重量 6 6 5 m g の錠剤にする。

#### 製剤例 3

- 5 以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する：

		<u>重量</u>
	活性成分	0 . 2 5
	エタノール	2 5 . 7 5
	プロペラント 2 2 (クロロジフルオロメタン)	7 4 . 0 0
10	合計	1 0 0 . 0 0

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント 2 2 の一部に加え、  
- 3 0 °C に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ  
供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

#### 製剤例 4

- 15 活性成分 6 0 m g を含む錠剤は次のように製造する：

	活性成分	6 0 m g
	デンプン	4 5 m g
	微結晶性セルロース	3 5 m g
	ポリビニルピロリドン (水中 1 0 % 溶液)	4 m g
20	ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4 . 5 m g
	ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 m g
	滑石	1 m g
	合計	1 5 0 m g

活性成分、デンプン、およびセルロースは N o . 4 5 メッシュ U . S . のふる  
いにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉  
末と混合し、ついで混合物を N o . 1 4 メッシュ U . S . ふるいに通す。このよ  
うにして得た顆粒を 5 0 °C で乾燥して N o . 1 8 メッシュ U . S . ふるいに通す。  
25

あらかじめ N o . 60 メッシュ U . S . のふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量 150 m g の錠剤を得る。

#### 製剤例 5

5 活性成分 80 m g を含むカプセル剤は次のように製造する：

	活性成分	80 m g
	デンプン	59 m g
	微結晶性セルロース	59 m g
	ステアリン酸マグネシウム	<u>2 m g</u>
10	合計	200 m g

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、N o . 45 メッシュ U . S . のふるいに通して硬質ゼラチンカプセルに 200 m g ずつ充填する。

#### 製剤例 6

15 活性成分 225 m g を含む坐剤は次のように製造する：

	活性成分	225 m g
	飽和脂肪酸グリセリド	<u>2000 m g</u>
	合計	2225 m g

活性成分を N o . 60 メッシュ U . S . のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ 2 g の型に入れて冷却する。

#### 製剤例 7

活性成分 50 m g を含む懸濁剤は次のように製造する：

	活性成分	50 m g
25	ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50 m g
	シリップ	1.25 m l
	安息香酸溶液	0.10 m l

香料	q . v .
色素	q . v .
精製水を加え合計	5 m l

- 活性成分を N o . 45 メッシュ U . S . のふるいにかけ、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

#### 製剤例 8

静脈用製剤は次のように製造する：

10	活性成分	1 0 0 m g
	飽和脂肪酸グリセリド	1 0 0 0 m l

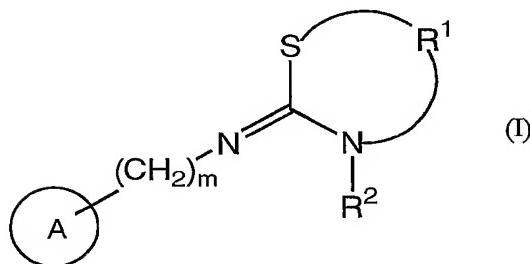
上記成分の溶液は通常、1分間に 1 m l の速度で患者に静脈内投与される。

#### 産業上の利用の可能性

- 15 カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物により、痒みを抑制することができる。

## 請求の範囲

1. カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する  
5 抗搔痒剤。
2. カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物が、カンナビノイド  
1型受容体アゴニスト作用を有する化合物である請求の範囲第1項記載の抗搔痒  
剤。
3. カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物が、カンナビノイド  
10 2型受容体アゴニスト作用を有する化合物である請求の範囲第1項記載の抗搔痒  
剤。
4. カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物が、カンナビノイド  
1型受容体アゴニスト作用及びカンナビノイド2型受容体アゴニスト作用を有す  
る化合物である請求の範囲第1項記載の抗搔痒剤。
- 15 5. カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物が、式(I) :



(式中、R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアルキレンであり；  
R<sup>2</sup>はアルキル、式：-C(=R<sup>3</sup>)-R<sup>4</sup>（式中、R<sup>3</sup>はO又はSであり、R<sup>4</sup>はアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルケニルチオ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオアルキル又は置換されていてもよいアミノアルキルを表わす）で示される基又は式：-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>（式中、R<sup>5</sup>はアルキル、置換されていてもよいアミ

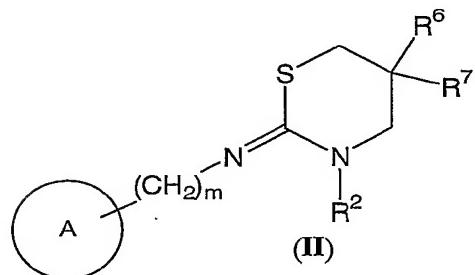
ノ、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよい芳香族複素環式基を表わす)で示される基であり;

mは0~2の整数であり;

Aは置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよい芳香族複素環式基である)で示される化合物群から選択されるものである請求の範囲第1項記載の抗搔痒剤。

6. R<sup>1</sup>がアルキレンで置換されていてもよい炭素数2~9の直鎖状又は分枝状のアルキレンであり; R<sup>2</sup>が式: -C(=R<sup>3</sup>) -R<sup>4</sup> (式中、R<sup>3</sup>はO又はSであり、R<sup>4</sup>がアルコキシ、アルキルチオ又はアルケニルチオである)で示される基であり; mが0であり; Aがアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ及びアルキルチオからなる群から選択される基で1~2箇所置換されていてもよいアリールである請求の範囲第5項記載の抗搔痒剤。

7. カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物が、式(II) :



(式中、R<sup>2</sup>は置換されていてもよい複素環式基又は式:-C(=Z)W-R<sup>8</sup> (式中、ZはO又はS; WはO又はS; R<sup>8</sup>は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル又は置換されていてもよいアルキニル)で示される基であり;

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシアルキル、置換されていてもよいアミノアルキル又は置換されていてもよいシクロアルキル; 又は

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は一緒になって置換されていてもよいヘテロ原子を含んでいてもよいアルキレンであり;

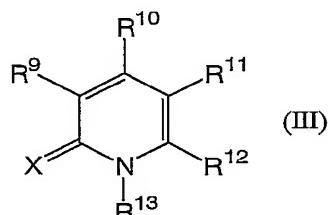
mは0～2の整数であり；

Aは置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよい芳香族複素環式基である)で示される化合物群から選択されるものである請求の範囲第1項記載の抗搔痒剤。

5 8. mが0であり；Aがアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ及びアルキルチオからなる群から選択される基で1～2箇所置換されていてもよいアリールである請求の範囲第7項記載の抗搔痒剤。

9.  $R^2$ が式： $-C(=Z)W-R^8$ （式中、ZはO又はS；WはO又はS； $R^8$ は置換されていてもよいアルキル又は置換されていてもよいアルケニル）で示される基であり； $R^6$ 及び $R^7$ がそれぞれ独立して置換されていてもよいアルキル、又は一緒になって置換されていてもよいヘテロ原子を含んでいてもよいアルキレンである請求の範囲第7項又は第8項記載の抗搔痒剤。

10. カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物が、式(III)：



15 (式中、 $R^9$ は水素、ハロゲン、シアノ、ホルミル、アシル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、イソチオシアナト、置換されていてもよいアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ニトロ又は式： $-Y^1-Y^2-Y^3-R^a$ （式中、 $Y^1$ 及び $Y^3$ はそれぞれ独立して単結合又は置換されていてもよいアルキレンであり； $Y^2$ は単結合、 $-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-O-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-NR^b-$ 、 $-O-SO_2-$ 、 $-NR^b-$ 、 $-NR^b-C(=O)-$ 、 $-NR^b-SO_2-$ 、 $-NR^b-C(=O)-NR^b-$ 、 $-NR^b-C(=O)-NR^b-SO_2-$ 、 $-NR^b-C(=O)-S-$ 、 $-NR^b-C(=S)-$ ）

$-C(=S)-NR^b-$ 、 $-NR^b-SO_2-NR^b-$ 、 $-NR^b-C(=NH)-$   
 $-NR^b-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-O-$ 、 $-SO_2-NR^b-$ 、 $-SO_2-NR^b-C(=O)-$   
 $-NR^b-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-NR^b-$ 、 $-C(=O)-$   
 $-NR^b-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^b-C(=S)-$ 、 $-C(=S)-N$   
5       $R^b-$ 、 $-C(=S)-NR^b-C(=O)-$ 、 $-C(=NH)-NR^b-$ 、 $-C$   
 $(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^b-C(=NR^b)-$ 又は $-C(=O)-NR^b-$   
 $-NR^b-$ であり； $R^a$ は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい  
 $\cdot$       アルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよい炭素環式  
 $\cdot$       基、置換されていてもよい複素環式基又はアシルであり； $R^b$ はそれぞれ独立し  
10     て水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置  
 $\cdot$       換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよい炭素環式基、置換されて  
 $\cdot$       いてもよい複素環式基、アシル、ヒドロキシ又はアルコキシである）で示される  
 $\cdot$       基であり；

$R^{10}$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、  
15      置換されていてもよいアルキニル、ハロゲン、シアノ、ホルミル、アシル、カル  
 $\cdot$       ボキシ、アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、イソチオ  
 $\cdot$       シアナト、置換されていてもよいアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチ  
 $\cdot$       オ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルス  
 $\cdot$       ルホニル、ニトロ又は式： $-Y^4-R^c$ （式中、 $Y^4$ は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、  
20       $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$   
 $NH-$ 又は $-NH-C(=O)-$ であり； $R^c$ は置換されていてもよい炭素環式  
 $\cdot$       基又は置換されていてもよい複素環式基である）で示される基であり；

$R^{11}$ 及び $R^{12}$ はそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置  
 $\cdot$       換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、ハロゲン、  
25      シアノ、ホルミル、アシル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、置換されて  
 $\cdot$       いてもよいカルバモイル、イソチオシアナト、置換されていてもよいアミノ、ヒド  
 $\cdot$       ロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ア

ルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ニトロ又は式： $-Y^5 - R^d$ （式中、 $Y^5$ は単結合、置換されていてもよいアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-NH-E-$ 又は $-NH-C(=O)-$ であり；Eは単結合又は置換されていてもよいアルキレンであり； $R^d$ は置換されていてもよい炭素環式基又は置換されていてもよい複素環式基である）で示される基であり；  
 5  $R^{13}$ は水素、ヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい置換されていてもよいアルキル又は式： $-Y^6 - R^e$ （式中、 $Y^6$ は単結合、置換されていてもよいアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NH-E-$ 又は $-NH-C(=O)-$ であり；Eは単結合又は置換されていてもよいアルキレンであり； $R^e$ は置換されていてもよい炭素環式基又は置換されていてもよい複素環式基である）で示される基であり；  
 又は、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ の組合せ、 $R^{11}$ 及び $R^{12}$ の組合せ、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ の組合せのいずれか一つの組合せが一緒になって、隣接する原子と共にヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい置換されていてもよい環を形成してもよく；  
 10 第1項記載の抗搔痒剤。  
 XはS又はOである）で示される化合物群から選択されるものである請求の範囲  
 第1項記載の抗搔痒剤。  
 11.  $R^9$ が式： $-Y^1 - Y^2 - Y^3 - R^a$ （式中、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 及び $R^b$ は請求の範囲第10項と同意義であり； $R^a$ は置換されていてもよい炭素環式基、置換されていてもよい複素環式基又はアシルである）で示される基であり； $R^{10}$ が水素又は置換されていてもよいアルキルであり； $R^{11}$ が置換されていてもよいアルキル、ハロゲン又は式： $-Y^5 - R^d$ （式中、 $Y^5$ は単結合又はアルキニレンであり； $R^d$ は請求の範囲第10項と同意義である）で示される基であり； $R^{12}$ が水素又は置換されていてもよいアルキルであり； $R^{13}$ がヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい置換されていてもよい炭素数3以上のアルキル  
 20  
 25

又は式： $-Y^6 - R^e$ （式中、 $Y^6$ 及び $R^e$ は請求の範囲第10項と同意義である）で示される基であり；又は、 $R^{11}$ 及び $R^{12}$ は一緒になって、隣接する原子と共にヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい環を形成していてもよい請求の範囲第10項記載の抗搔痒剤。

5 12.  $R^9$ が式： $-Y^1 - Y^2 - Y^3 - R^a$ （式中、 $Y^1$ は単結合であり； $Y^2$ は $-C(=O)-NH-$ であり； $Y^3$ は単結合又は置換されていてもよいアルキルであり； $R^a$ は置換されていてもよい炭素環式基又はアシルである）で示される基であり；

$R^{10}$ が水素であり；

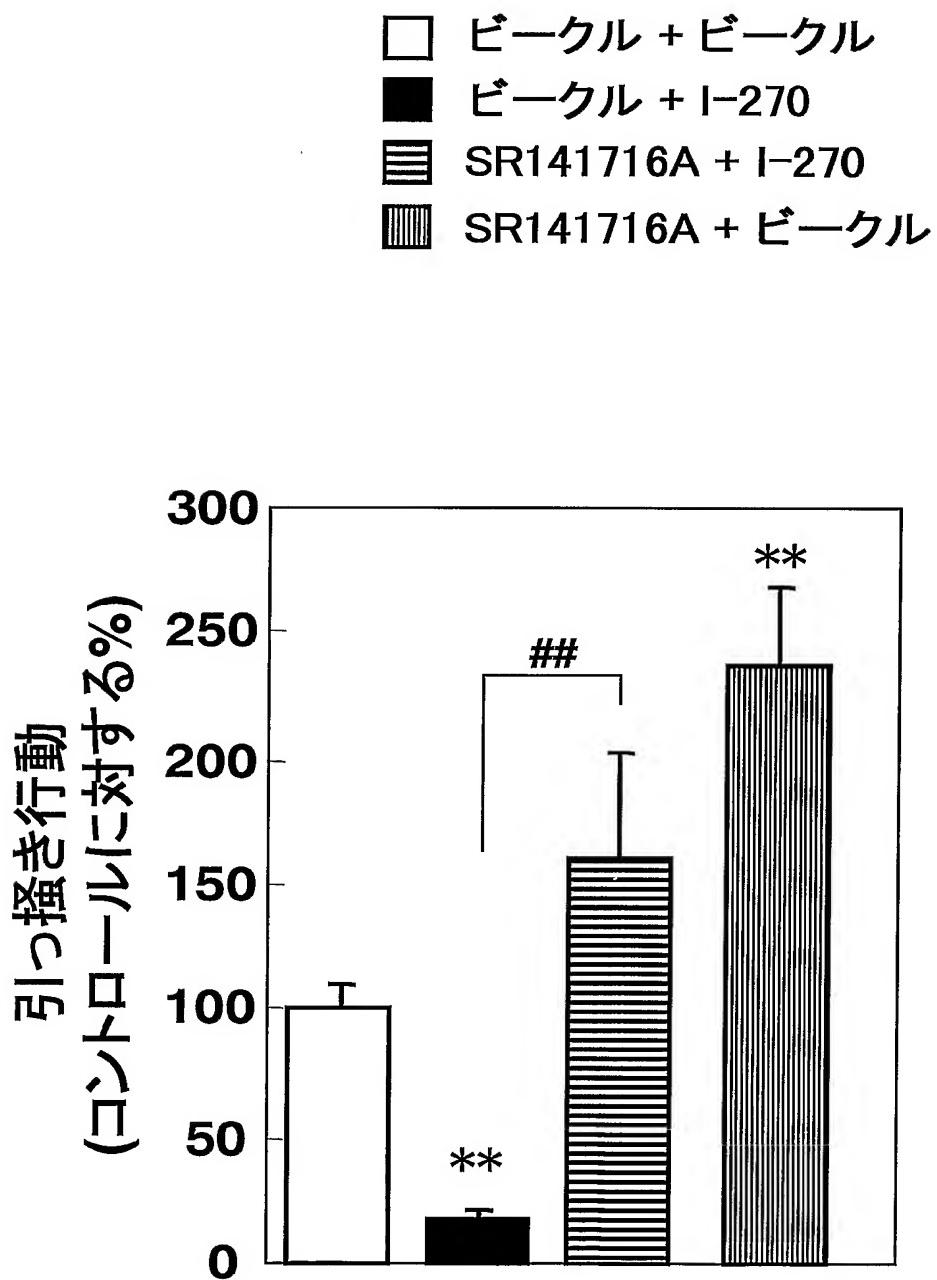
10  $R^{11}$ 及び $R^{12}$ が一緒になって、隣接する原子と共にヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい置換されていてもよい環を形成し；  
 $R^{13}$ がヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい置換されていてもよいアルキルであり；

$X$ が $S$ 又は $O$ である請求の範囲第10項記載の抗搔痒剤。

15 13. カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする搔痒の治療方法。

14. 抗搔痒剤を製造するためのカンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

図 1



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01725

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/426, 31/435, 31/436, 31/4375, 31/4412, 31/4427, 31/4439, 31/4523, 31/4704, 31/4709, 31/4745, 31/506, 31/5377, 31/54, 31/541, 31/5415, 31/547, A61P17/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/33-31/655, A61P17/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2003
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2003	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E, X	US 2002/0182159 A1 (UNILEVER HOME & PERSONAL CARE USA, DIVISION OF CONOPCO, INC.), 05 December, 2002 (05.12.02), Full text; particularly, examples 1 to 3 & WO 02/65997 A1	1-12, 14
E, A	WO 02/053543 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 11 July, 2002 (11.07.02), Full text (Family: none)	1-4, 10-12, 14
A	WO 01/19807 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 22 March, 2001 (22.03.01), Full text & EP 1219612 A1	1-9, 14

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier document but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
06 May, 2003 (06.05.03)

Date of mailing of the international search report  
20 May, 2003 (20.05.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP03/01725

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DARMANI, N.A. et al., Cannabinoids of diverse structure inhibit two DOI-induced 5-HT <sub>2A</sub> receptor-mediated behaviors in mice, Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 2001, Vol.68, No.2, pages 311 to 317	1-12,14
A	BUEB, Jean-Luc et al., Receptor-independent effects of natural cannabinoids in rat peritoneal mast cells in vitro, Biochimica et Biophysica Acta, 2001, Vol.1538, Nos.2 to 3, pages 252 to 259	1-12,14

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP03/01725

### Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 13  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 13 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a) (i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

### Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**     The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
                             No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K45/00, 31/426, 31/435, 31/436, 31/4375, 31/4412, 31/4427, 31/4439, 31/4523, 31/4704, 31/4709, 31/4745, 31/506, 31/5377, 31/54, 31/541, 31/5415, 31/547, A61P17/04

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K45/00, 31/33-31/655, A61P17/04

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2003年
日本国登録実用新案公報	1994-2003年
日本国実用新案登録公報	1996-2003年

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN) MEDLINE(STN)  
REGISTRY(STN) EMBASE(STN)  
BIOSIS(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
E X	US 2002/0182159 A1 (UNILEVER HOME & PERSONAL CARE USA, DIVISION OF CONOPCO, INC.) 2002. 12. 05, 全文, 特にEXAMPLE1-3 & WO 02/65997 A1	1-12, 14
E A	WO 02/053543 A1 (塩野義製薬株式会社) 2002. 07. 11, 全文 (ファミリーなし)	1-4, 10-12, 14
A	WO 01/19807 A1 (塩野義製薬株式会社) 2001. 03. 22, 全文 & EP 1219612 A1	1-9, 14

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願目前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

06.05.03

## 国際調査報告の発送日

20.05.03

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

浜田 麻子

4C

2938



電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	DARMANI, N. A. <i>et al</i> , Cannabinoids of diverse structure inhibit two DOI-induced 5-HT <sub>2A</sub> receptor-mediated behaviors in mice, Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 2001, Vol. 68, No. 2, pp311-317	1-12, 14
A	BUEB, Jean-Luc <i>et al</i> , Receptor-independent effects of natural cannabinoids in rat peritoneal mast cells in vitro, Biochimica et Biophysica Acta, 2001, Vol. 1538, No. 2-3, pp252-259	1-12, 14

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 13 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲13は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2.  請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3.  請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。